



# Appropriate Use of Intravenous Unfractionated Heparin after Digital Replantation: A Randomized Controlled Trial Involving Three Groups

著者	西寫 暁生
発行年	2019
その他のタイトル	切断指再接合術後の未分画ヘパリンの適正投与量の検討 : 3群間のランダム化比較試験
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2018
報告番号	12102甲第9190号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/00156675">http://hdl.handle.net/2241/00156675</a>

氏 名	西  寫  暁  生			
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)			
学 位 記 番 号	博 甲 第   9 1 9 0   号			
学位授与年月	平 成   3 1 年   3 月   2 5 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Appropriate Use of Intravenous Unfractionated Heparin after Digital Replantation: A Randomized Controlled Trial Involving Three Groups (切断指再接合術後の未分画ヘパリンの適正投与量の検討: 3 群間のランダム化比較試験)			
主 査	筑波大学教授	薬学博士	荒 川   義 弘	
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	原     友 紀	
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	西 村   文 吾	
副 査	筑波大学助教	博士 (医学)	道 喜   将 太 郎	

## 論文の内容の要旨

西寫暁生氏の博士学位論文は、3 群間のランダム化比較試験により、切断指の再接合術後における未分画ヘパリンの適正投与量を検討したものである。その要旨は以下の通りである。

**(目的)** 著者は本論文の研究背景として、切断指の再接合術後に対する未分画ヘパリンの投与に関する先行研究に基づいてまとめている。そして、マイクロサージャリーの進歩とともに再接合術の成功率は上昇し、近年の形成外科領域では一般的な治療法として確立されているものの、未だに術後の全壊死は 7-29%で認められており、その原因として最も頻度が高いのが血栓形成に伴う血液の循環障害である点に着目したと述べている。次に、著者は抗血栓療法に関する先行研究をまとめ、未分画ヘパリンの使用が最も一般的であるが、その使用法は各施設や担当医により様々であり統一されていない点に臨床的課題を見出している。著者は未分画ヘパリンの投与の有効性に関して、議論が分かれていることから、治療方針の不確実さは患者に不利益を与える危険性があると述べている。これらの背景を踏まえ、本論文全体の目的は、前向き試験により切断指の生着率や術後の合併症を検討し、未分画ヘパリンの適応や適正投与量(投与不要を含む)を明らかにすることであると述べている。その為、著者は、1) 切断指の再接合術後に未分画ヘパリンを投与することは生着率を向上させる、2) 未分画ヘパリンの投与が有効である場合、その使用量は活性化部分トロンボプラスチン時間をモニタリングし、厳密にコントロールした方が生着率が向上する、の 2 つの仮説を立て、検証している。

**(方法)** 著者は上述の仮説を検証するために、3 群の前向き、患者の単盲検、エンドポイントブラインド、単施設、ランダム化並行群間比較試験を計画し、研究責任者として遂行している。本研究の対象は 2015 年 9 月から 2018 年 5 月の期間において、血流障害を認める切断指に対して動脈と静脈の両方を吻合した患者と設定している。また著者は、比較する 3 群を、1) コントロール群: 未分画ヘパリンを投与しない群、2) 低用量ヘパリン群:

10,000IU/日を投与する群、3)高用量ヘパリン群:15,000IU/日から投与を開始し、活性化部分トロンボプラスチン時間を1.5-2.5 倍の範囲にコントロールする群、としたと述べている。本試験では受傷機転と喫煙歴を層別割付因子とした上で、試験参加者を上記の3群にランダム化割り付けを行っている。加えて、著者は、対象本試験の前観察期間は外来受診時から手術終了まで、試験開始は再接合術が終了した時点としており、未分画ヘパリンの投与期間は7日間、追跡期間は1ヶ月間に設定したと述べている。著者は本研究の主要評価項目を術後2週間目の生着率、副次評価項目を全壊死、部分壊死、合併症(出血、血腫、感染、鬱血、虚血、肝機能障害)の発生頻度と設定して評価している。また著者は、各評価を3群あるいはコントロール群とヘパリン群(低用量と高用量ヘパリン群の合計)の2群で比較し、仮説1)、2)の順番に沿って閉手順法を用いたと述べている。全ての評価は治療に関わっていない形成外科専門医3名により行っている。

**(結果)** 著者は、285名の重傷手外傷の患者のうち、101名が基準を満たし、88名(101患指)が本試験に参加したと報告しており、年齢、性別、体重、Body mass index、喫煙歴、受傷機転、受傷部位、搬送時間、執刀医、手術方法、手術時間、医療用ヒルの使用に関して、3群間や2群間(コントロール群 vs ヘパリン群)で有意差は認めなかったと述べている。著者は主要評価項目において、コントロール群の生着率は84%、低用量ヘパリン群は89%、高用量ヘパリン群は79%であり、3群間に有意差は認めなかったことを明らかにしている。また、著者は鬱血の発生頻度はヘパリン群が21%であり、コントロール群(3%)に比べて有意に高かった( $p=0.020$ )と述べている。その他の副次評価項目に関しては有意差を認めず、50歳以上の患者における生着率に関して、コントロール群に対するヘパリン群のオッズ比は5.40(95%CI, 0.85-34.20,  $p=0.027$ )であり、有意に高かったと報告している。著者は、層別割付因子毎の生着率に有意な差は認めず、また、高用量ヘパリン群の術後7日目のASTは48.2 U/L、ALTは49.0 U/Lであり、コントロール群に比べ有意に高かったと報告している。

**(考察)** 著者は本試験の結果から、基本的に再接合術後の未分画ヘパリンの投与は必要ないが、50歳以上の場合は有効である可能性が示唆されたと述べている。一方で、ヘパリン群の鬱血の合併症の頻度が高い原因として、1)抗凝固作用に伴う易出血性による腫脹や血腫などが静脈吻合部周辺を圧迫した、2)解剖学的に動脈より表在に位置する静脈の方が圧迫されやすかった、の2点を挙げている。また、併用薬材として用いたプロスタグランディン E1 の抗血栓作用により、ヘパリンの有効性が相殺された可能性もあると推察している。加えて、著者は高用量ヘパリン群において有意な肝酵素の上昇を認めたことから、活性化部分トロンボプラスチン時間を1.5-2.5 倍の範囲で厳密にコントロールする際には、未分画ヘパリンの投与に関して、慎重な管理が必要であると述べている。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本論文は、著者の臨床経験から実際の医療の現場での課題を抽出し、救急疾患である切断指・再接合術を対象としたランダム化前向き比較試験を計画・実行しており、その遂行能力も含めて評価できる。また本論文は、これまでは各施設や担当医の判断に依存していた切断指再接合術後の未分画ヘパリンの投与に関して一定の見地を示しており、今後、臨床に直結する成果をあげている点からも博士論文に値する。

平成30年12月27日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。